

## ピペリジン誘導体を有効成分とする掻痒治療剤

## 5 技術分野

本発明は、ピペリジン誘導体を有効成分として含有する掻痒治療剤に関する。

## 背景技術

- 10 かゆみは、皮膚や粘膜の表皮－真皮接合部に存在するかゆみ受容器が、伝達物質（掻痒惹起物質）により刺激され、その刺激が中枢神経に伝えられ、かゆみとして感じられている。かゆみを誘発させる伝達物質としては、例えばヒスタミン、キニン、胆汁酸塩、サブスタンス P、プロスタグランジンなどが広く知られている。アレルギー的要因によるかゆみは、マスト細胞などから遊離されるヒスタミンなどの伝達物質が関与していると推察され、抗アレルギー剤よりも抗ヒスタミン剤が強力な効果を示すことが知られている。
- 15

掻痒としては、例えば人間や動物に生じる眼掻痒、皮膚掻痒、耳鼻掻痒、全身性掻痒などが知られている。眼掻痒は、花粉、ほこり、ダニ、カビ、ペットの毛、コンタクトレンズ、化粧品などが原因となって、目、まぶた、まぶたの縁などがかゆくなる疾患であり、また、目を掻くことにより結膜が充血したり、結膜の乳頭が発赤・増殖する。重症になると角膜や強膜に病変が現れ、春季カタルへと進行することもある。

20

ところで、国際公開第 02/14280 号パンフレットは、PDE 4 阻害活性を有するピペリジン誘導体に関するものであり、その明細書には、これらのピペリジン誘導体が、腎炎等の炎症性疾患、アレルギー性鼻炎等のアレルギー性疾患、自己免疫疾患などの治療剤として有効であることが記載されている。しかし、上記国際公開第 02/14280 号パンフレットに記載されたピペリジン誘導体が、アレルギー性疾患に伴う最も主要な症状であるかゆみに対し有効性を示すことは

25

全く記載されていない。

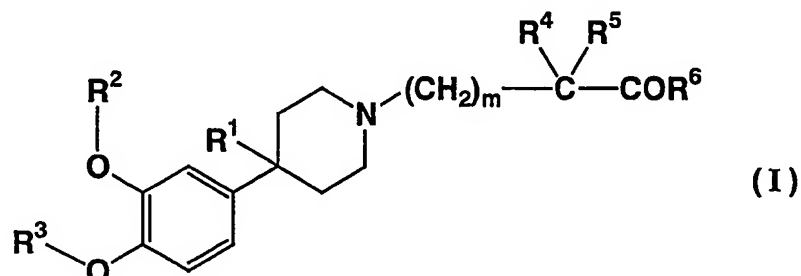
### 発明の開示

上記国際公開第 02 / 14280 号パンフレットに記載されたピペリジン誘導体は、医薬として種々の薬理効果を有することが知られているが、さらに新たな薬理効果としてかゆみに対する有効性を見出すことは興味ある課題である。

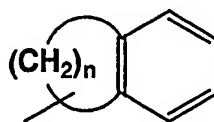
本発明者等は、上記目的を達成すべく鋭意研究を行なった結果、一般式 (I) で示されるピペリジン誘導体が優れた掻痒抑制作用を発揮することを見出し、本発明に至った。また、本発明者らは一般式 (I) で示されるピペリジン誘導体のうち、{4-シアノ-4-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-1-イル}酢酸またはその溶媒和物が特に眼掻痒に対して優れた抑制作用を有することも見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

(1) 下記一般式 (I)



(式中、 $R^1$ は、1) 水素原子、または2) シアノ基を表わし、 $R^2$ および $R^3$ は、それぞれ独立して、1) C1~8アルキル基、2) C3~7シクロアルキル基、3) C3~7シクロアルキル基で置換されたC1~8アルキル基、4) 1~3個のハロゲン原子で置換されたC1~8アルキル基、5) 水素原子、6) フェニル基で置換されたC1~8アルキル基、7) C1~8アルコキシ基で置換されたC1~8アルキル基、または8)



(基中、 $n$ は1~5を表わす。)を表わし、 $R^4$ および $R^5$ は、それぞれ独立して、

1) 水素原子、または 2) C<sup>1</sup>～8 アルキル基を表わし、または R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は、結合している炭素原子と一緒にあって C<sup>3</sup>～7 の飽和炭素環を表わし、R<sup>6</sup> は、1) 水酸基、2) C<sup>1</sup>～8 アルコキシ基、3) -NHOH 基、または 4) フェニル基で置換された C<sup>1</sup>～8 アルコキシ基を表わし、m は 0 または 1～4 の整数を表わす。) で示される化合物、その塩、またはその溶媒和物を有効成分として含有する掻痒治療剤、

(2) 化合物が、{4-シアノ-4-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-1-イル}酢酸である前項(1)記載の掻痒治療剤、

(3) 有効成分が {4-シアノ-4-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-1-イル}酢酸 1水和物である前項(2)記載の掻痒治療剤、

(4) 掻痒が眼掻痒である前項(1)記載の掻痒治療剤、

(5) 液剤である前項(1)記載の掻痒治療剤、

(6) 外用剤である前項(1)記載の掻痒治療剤、

(7) 液剤が点眼剤である前項(5)記載の掻痒治療剤、

(8) 外用剤が軟膏である前項(6)記載の掻痒治療剤、

(9) 軟膏が眼軟膏である前項(8)記載の掻痒治療剤、

(10) 有効成分を 0.01～1% (w/v) 含有する点眼剤である前項(7)記載の掻痒治療剤、

(11) 前項(1)記載の掻痒治療剤と、ステロイド性抗炎症薬、非ステロイド性抗炎症薬、抗アレルギー薬、抗ヒスタミン薬、緑内障用薬、抗生物質、抗菌薬、抗ウイルス薬、および抗真菌薬から選択される 1 種以上とを組み合わせる医薬、

(12) 哺乳動物に有効量の前項(1)記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、またはその溶媒和物を投与することを特徴とする掻痒の治療方法、

(13) 掻痒治療剤を製造するための前項(1)記載の一般式(I)で示される

化合物、その塩、またはその溶媒和物の使用に関する。

一般式 (I) 中、C 1 ~ 8 アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルおよびそれらの異性体である。C 1 ~ 8 アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ基およびそれらの異性体である。ハロゲン原子とは塩素、臭素、フッ素、ヨウ素原子を意味する。C 3 ~ 7 シクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチル基である。R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が結合している炭素原子と一緒に表わす C 3 ~ 7 の飽和炭素環とは、C 3 ~ 7 シクロアルキル基、すなわち、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチル基である。

本発明のピペリジン誘導体には、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルコキシ基およびアルキレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体 (E、Z、シス、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体 (R、S 体、 $\alpha$ 、 $\beta$  体、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性体 (D、L、d、l 体)、クロマトグラフ分離による極性体 (高極性体、低極性体)、平衡化合物、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

一般式 (I) で示される化合物の塩には薬理学的に許容されるものすべてが含まれる。薬理学的に許容される塩は毒性の低い、水溶性のものが好ましい。適当な塩として、例えば、アルカリ金属 (カリウム、ナトリウム、リチウム等) の塩、アルカリ土類金属 (カルシウム、マグネシウム等) の塩、アンモニウム塩 (テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等)、有機アミン (トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等) の塩、酸付加物塩 (無機酸塩 (塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等)、有機酸塩 (酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸

塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等)等)が挙げられる。

一般式 (I) で示される化合物の溶媒和物としては、例えば水、アルコール系溶媒 (エタノール等) 等の溶媒和物が挙げられる。溶媒和物是非毒性かつ水溶性であることが好ましい。また、本発明化合物の溶媒和物には、上記本発明化合物のアルカリ (土類) 金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩等の、例えば水、アルコール系溶媒 (エタノール等) 等の溶媒和物も含まれる。

本発明化合物は、公知の方法で上記の塩、上記の N-オキシド体、上記の溶媒和物に変換することができる。

一般式 (I) 中、 $R^1$  としては、好ましくはシアノ基であり、 $R^2$  としては、好ましくは C1~8 アルキル基、C3~7 シクロアルキル基、または C3~7 シクロアルキル基で置換された C1~8 アルキル基であり、特に好ましくはメチル基、エチル基、イソプロピル基、2-メチルプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、またはシクロプロピルメチル基であり、 $R^3$  としては、好ましくは C1~8 アルキル基、または 1~3 個のハロゲン原子で置換された C1~8 アルキル基であり、特に好ましくはメチル基、エチル基、イソプロピル基、2-メチルプロピル基、またはジフルオロメチル基であり、 $R^4$  および  $R^5$  としては、好ましくは水素原子であり、 $R^6$  としては、好ましくは水酸基または -NHOH 基であり、特に好ましくは水酸基である。一般式 (I) で示されるピペリジン誘導体として好ましくは 4-シアノ-4-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-1-イル}酢酸またはその水和物 (水和物として好ましくは 1 水和物 (4-シアノ-4-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-1-イル}酢酸 1 水和物) である) である。

一般式 (I) で示される化合物、その塩、またはその溶媒和物は国際公開第 02/14280 号明細書記載の方法に従って製造することができる。

また、本発明の掻痒治療剤は、1) 該本発明の剤の治療効果の補完および/ま

たは増強、2) 該本発明の剤の動態・吸収改善、投与量の低減、および／または  
3) 該本発明の剤の副作用の軽減のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

本発明の剤と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の  
5 形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、本発明の剤を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、本発明の剤を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

10 該他の薬剤は、低分子化合物であってもよく、また高分子の蛋白、ポリペプチド、ポリヌクレオチド(DNA、RNA、遺伝子)、アンチセンス、デコイ、抗体であるか、またはワクチン等であってもよい。他の薬剤の投与量は、临床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明の剤と他の薬剤の配合比は、投与対象の年齢および体重、投与方法、投与時間などにより  
15 適宜選択することができる。例えば、本発明の剤1重量部に対し、他の薬剤を0.01乃至100重量部用いればよい。他の薬剤は任意の2種以上を適宜の割合で組み合わせて投与してもよい。また、本発明の剤の治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

20 該他の薬剤としては、例えば、ステロイド性抗炎症薬(例えば、デキサメサゾン、プレドニゾロンなど)、非ステロイド性抗炎症薬(例えば、ジクロフェナクナトリウム、プラノプロフェンなど)、抗アレルギー薬(例えば、トラニラスト、フマル酸ケトチフェン、クロモグリク酸ナトリウムなど)、抗ヒスタミン薬(例えば、塩酸ジフェンヒドラミンなど)、緑内障用薬(例えば、塩酸ピロカルピン、サリチル酸フィゾスチグミン、チモロール、イソプロピルウノプロストンなど)、抗生物質  
25 質(例えば、硫酸ゲンタマイシン、硫酸フラジオマイシン、トブラマイシン、スルベニシリン、セフメノキシム、エリスロマイシン、コリスチン、オキシテトラサイクリン、ポリミキシンB、クロラムフェニコール、ミクロノマイシン、ジベ

カシン、シソマイシンなど)、抗菌薬(例えば、スルファメチゾール、スルファメ  
トキサゾール、オフロキサシン、ノルフロキサシン、塩酸ロメフロキサシン、エ  
ノキサシン、塩酸シプロフロキサシン、シノキサシン、スパルフロキサシン、ト  
シル酸トスフロキサシン、ナリジクス酸、ピペミド酸三水和物、ピペミド酸、フ  
5 レロキサシン、レボフロキサシンなど)、抗ウイルス薬(例えば、イドクスウリジ  
ン、アシクロビルなど)、抗真菌剤(例えば、ピマリシン、フルコナゾール、ミコ  
ナゾール、アムホテリシンB、フルシトシン、イトラコナゾールなど)等が挙げ  
られる。

本発明のピペリジン誘導体は、人間および動物に生じる眼掻痒、皮膚掻痒、耳  
10 鼻掻痒、全身性掻痒などの掻痒に対して治療・抑制効果を奏する。より好ましく  
は、眼掻痒の治療剤として用いられる。

本発明における眼掻痒は、花粉、ほこり、ダニ、カビ、ペットの毛、コンタク  
トレンズ、化粧品、眼外傷などが原因となって、目、まぶた、まぶたの縁などが  
かゆくなる疾患であり、また、眼掻痒にはアレルギー性結膜炎、春季カタル、ア  
15 トビー性角結膜炎、感染性角結膜炎、眼瞼炎、ドライアイ、結膜炎、角膜ヘルペ  
ス、角膜潰瘍などの種々眼疾患や眼科手術などに伴って発症するものも含まれる。  
本発明の掻痒治療剤は、後述する眼掻痒抑制試験の結果から明らかなように、か  
ゆみに対して優れた掻痒抑制効果を発揮する。

本発明の掻痒治療剤は、必要に応じて、医薬として許容される添加剤を加え、  
20 単独製剤または配合製剤として汎用されている技術を用いて製剤化することがで  
きる。

また、本発明の掻痒治療剤および併用剤は、非経口でも、経口でも投与するこ  
とができる。経口剤としては、例えば、内服用液剤(例えば、エリキシル剤、シ  
ロップ剤、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤等)、内服用固形剤(例えば、  
25 錠剤(舌下錠、口腔内崩壊錠を含む)、丸剤、カプセル剤(ハードカプセル、ソフ  
トカプセル、ゼラチンカプセル、マイクロカプセルを含む)、散剤、顆粒剤、トロ  
ーチ剤等)等が挙げられる。非経口剤としては、例えば、液剤(例えば、注射剤  
(皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、点滴剤等)、点眼剤

(例えば、水性点眼剤(水性点眼液、水性懸濁点眼液、粘性点眼液、可溶化点眼液等)、非水性点眼剤(非水性点眼液、非水性懸濁点眼液等))等)、外用剤(例えば、軟膏(眼軟膏等)、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、発布剤、リニメント剤等)、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、点鼻剤、坐剤(例えば、直腸坐剤、膣坐剤等)等  
5 が挙げられる。これらの製剤は、速放性製剤、徐放性製剤などの放出制御剤であってもよい。これらの製剤は公知の方法、例えば日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。

経口剤としての内服用液剤は、例えば、有効成分を一般的に用いられる希釈剤(例えば、精製水、エタノールまたはそれらの混液等)に溶解、懸濁または乳化  
10 されることにより製造される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

経口剤としての内服用固形剤は、例えば、有効成分を賦形剤(例えば、ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等)、結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アル  
15 ミン酸マグネシウム等)、崩壊剤(例えば、繊維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム等)、安定剤、溶解補助剤(グルタミン酸、アスパラギン酸等)等と混合し、常法に従って製剤化される。また、必要によりコーティング剤(例えば、白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆していてもよい  
20 し、また2以上の層で被覆していてもよい。

非経口剤としての外用剤は公知の方法または通常使用されている処方により製造、調製される。例えば、軟膏剤は有効成分を基剤に研和、または溶融させて製造、調製される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。  
例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル(例えば、アジピン酸、ミリスチ  
25 ン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等)、ロウ類(例えば、ミツロウ、鯨ロウ、セレシン等)、界面活性剤(例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等)、高級アルコール



(例えば、セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等)、シリコン油(例えば、ジメチルポリシロキサン等)、炭化水素類(例えば、親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等)、グリコール類(例えば、エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等)、植物油(例えば、ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等)、動物油(例えば、ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等)、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

10      ゲル剤は、例えば有効成分を基剤に溶融させて製造、調製される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール(例えば、エタノール、イソプロピルアルコール等)、ゲル化剤(例えば、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等)、中和剤(例えば、トリエタノールアミン、ジイソプロ

15      パノールアミン等)、界面活性剤(例えば、モノステアリン酸ポリエチレングリコール等)、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

クリーム剤は、例えば有効成分を基剤に溶融または乳化させて製造、調製される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール(例えば、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール等)、高級アルコール(2-ヘキシルデカノール、セタノール等)、乳化剤(ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等)、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの

25      単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

湿布剤は、例えば有効成分を基剤に溶融させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。

例えば、増粘剤（例えば、ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等）、湿潤剤（例えば、尿素、グリセリン、プロピレングリコール等）、充填剤（例えば、カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等）、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から  
5 選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

貼付剤は、例えば有効成分を基剤に溶解させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの  
10 の単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

リニメント剤は、例えば有効成分を水、アルコール（例えば、エタノール、ポリエチレングリコール等）、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤等から選ばれるもの単独または2種以上に溶解、懸濁または乳化させて製造、  
15 調製される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

噴霧剤、およびスプレー剤は、公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。

吸入剤には、エアロゾル剤、吸入用粉末剤又は吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させて使用する形態であってもよい。これらの吸入剤は、例えば吸入用液剤の場合には、防腐剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（例えば、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（例えば、塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、  
20 増粘剤（例えば、カリボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（例えば、ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（例えば、デンプン、デキストリン等）、賦形剤（例えば、乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、

パラベン等)、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器(例えば、アトマイザー、ネブライザー等)が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

非経口剤としての注射剤には溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含される。注射剤は、例えば有効成分を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤(例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80(登録商標)等)、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

15 眼搔痒治療剤として用いる場合の好ましい投与剤型としては、点眼剤、眼軟膏、錠剤等が挙げられるが、より好ましくは点眼剤または眼軟膏である。これらは汎用されている技術を用いて製剤化することができる。例えば、点眼剤であれば、添加物として、等張化剤、緩衝剤、pH調節剤、可溶化剤、増粘剤、安定化剤、保存剤等を適宜配合することができる。また、pH調節剤、増粘剤、分散剤等を添加し、薬物を懸濁化させることによって、安定な点眼剤を得ることもできる。

等張化剤としては、例えばグリセリン、プロピレングリコール、塩化ナトリウム、塩化カリウム、ソルビトール、マンニトール等を挙げることができる。

緩衝剤としては例えば、リン酸、リン酸塩、クエン酸、酢酸、 $\epsilon$ -アミノカプロン酸等を挙げることができる。

25 pH調節剤としては、例えば塩酸、クエン酸、リン酸、酢酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ホウ酸、ホウ砂、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等を挙げることができる。

可溶化剤としては、例えばポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマ

シ油 60、マクロゴール 4000 等を挙げることができる。

増粘剤、分散剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどのセルロース系高分子、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン等を、また、安定化剤としては、例えばエデト酸、エデト

5 酸ナトリウム等を挙げることができる。

保存剤（防腐剤）としては、例えば汎用のソルビン酸、ソルビン酸カリウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、クロロブタノール等が挙げられ、これらの保存剤を組み合わせて使用することもできる。

10 本発明の掻痒治療剤を含有する点眼剤は、pH を 4.0 ～ 8.5 に設定することが望ましく、また、浸透圧比を 1.0 付近に設定することが望ましい。

掻痒治療剤として用いる場合の有効成分の投与量は症状、年齢、剤型等によって適宜選択できるが、経口剤であれば、好ましくは 1mg ～ 100mg、より好ましくは 5mg ～ 30mg を 1 日 1 ～ 数回（例えば、1 ～ 3 回）投与すればよい。

15 点眼剤であれば好ましくは 0.001 ～ 10% (w/v)、より好ましくは 0.01 ～ 1% (w/v) の濃度のものを 1 回量 1 ～ 数滴を 1 日 1 ～ 数回（例えば、1 ～ 8 回）点眼すればよい。また、眼軟膏であれば好ましくは 0.001 ～ 10% (w/w)、より好ましくは 0.01 ～ 1% (w/w) の濃度のものを 1 日 1 ～ 数回（例えば、1 ～ 4 回）塗布すればよい。

20 もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

後述する薬理試験の結果から明らかなように、一般式 (I) で示されるピペリジン誘導体は眼掻痒に対して優れた掻痒抑制効果を発揮する。したがって、本発明のピペリジン誘導体は、眼掻痒、皮膚掻痒、全身性掻痒などあらゆる掻痒の治

25 療剤として有用である。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下に、薬理試験および製剤例を示すが、これらの例は本発明をよりよく理解

するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

# [薬理試験]

アルブミン誘発眼搔痒モデルを用いて、本発明のピペリジン誘導体の眼搔痒抑制作用を検討した。

## 5 1. アルブミン誘発眼搔痒モデルを用いた眼搔痒抑制試験

### (実験方法)

水酸化アルミニウムゲル吸着オブアルブミン ( $20 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) を生理食塩液に溶解し、5週齢の雄性 Hartley 系モルモットの両眼球結膜下に、それぞれ  $100 \mu\text{L}$  ずつ注射し、能動感作を行った。感作後14日目に、オブアルブミン  $1.0\%$  (W/V) の生理食塩液を  $10 \mu\text{L}/\text{眼}$  ずつ両眼に点眼投与した。

被験化合物として、 $0.01\%$  (W/V) および  $0.1\%$  (W/V) の {4-シアノ-4-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-1-イル}酢酸 1水和物 (以下「化合物A」とする) を  $0.1\%$  ヒドロキシプロピルメチルセルロースに懸濁させた溶液を調製して、オブアルブミン点眼投与の30分前に、上記モルモットの両眼にそれぞれ  $10 \mu\text{L}/\text{眼}$  ずつ点眼投与した。なお、コントロールとして  $0.1\%$  ヒドロキシプロピルメチルセルロースを用いた。

オブアルブミン点眼後60分間のモルモットの行動をビデオ撮影し、各被験化合物溶液およびコントロールを点眼した場合のそれぞれの眼引っ掻き回数をカウントすることにより眼搔痒抑制作用を評価した。表1は、下式に従って算出したコントロールに対する眼引っ掻き行動抑制率 (平均値) を示す。なお、例数は各8眼である。

$$\text{眼引っ掻き行動抑制率} = 100 - \left( \frac{[\text{被験化合物の眼引っ掻き回数}]}{[\text{コントロールの眼引っ掻き回数}]} \right) \times 100$$

25

表 1

被験化合物	眼引っ掻き回数 (回)	眼引っ掻き行動抑制 率 (%)
化合物A ( $0.1\%$ )	29.0	57.4
化合物A ( $0.01\%$ )	44.6	34.4
コントロール	68.0	—

## (実験結果)

表 1 から明らかなように、化合物 A : { 4 - シアノ - 4 - [ 3 - ( シクロペンチルオキシ ) - 4 - ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ] ピペリジン - 1 - イル } 酢酸 1 水和物を点眼投与したモルモットの眼引っ掻き回数は、コントロールに比べて著しく減少し、その程度は被験化合物の濃度にほぼ依存する。上記結果より、一般式 ( I ) で示されるピペリジン誘導体が優れた眼搔痒抑制作用を有することが明らかとなった。

## [製剤例]

10 本発明に用いられる代表的な製剤例を以下に示す。

## 1. 点眼剤

以下の処方の点眼剤を汎用される方法を用いて調製する。

## 処方例 1

1 0 0 m l 中

15	化合物 A	1 0 0 m g
	濃グリセリン	5 0 0 m g
	ポリソルベート 8 0	2 0 0 m g
	リン酸二水素ナトリウム二水和物	適量
	1 N 水酸化ナトリウム	適量
20	塩酸	適量
	滅菌精製水	適量

処方例 1 と同様にして、化合物 A を 1 0 0 m l 中に 1 0 m g 、 5 0 m g 、 1 0 0 0 m g 含有する点眼剤を調製することができる。また、化合物 A に代えて、本発明の他のピペリジン誘導体を用いることができる。

## 25 2. 眼軟膏

以下の処方の眼軟膏を汎用される方法を用いて調製する。

## 処方例 2

1 0 0 g 中

化合物 A	6 0 m g
流動パラフィン	1 0 g
白色ワセリン	適量

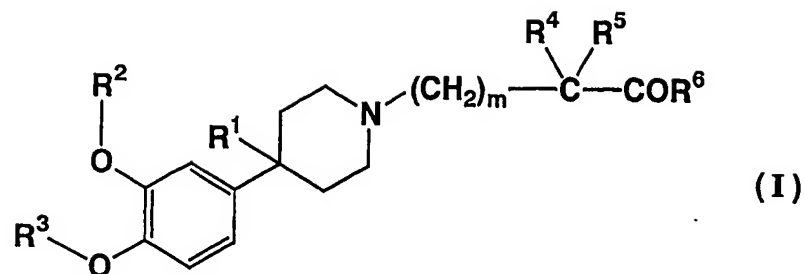
処方例 2 と同様にして、化合物 A の添加量を適宜変えることにより、種々の濃度の眼軟膏を調製できる。また、化合物 A に代えて、本発明の他のピペリジン誘導体を用いることができる。

#### 産業上の利用可能性

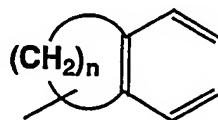
本発明のピペリジン誘導体は、眼掻痒、皮膚掻痒、全身性掻痒などあらゆる掻痒の治療剤として有用である。

## 請求の範囲

## 1. 下記一般式 (I)



- 5 (式中、 $R^1$ は、1) 水素原子、または2) シアノ基を表わし、 $R^2$ および $R^3$ は、それぞれ独立して、1) C 1～8アルキル基、2) C 3～7シクロアルキル基、3) C 3～7シクロアルキル基で置換されたC 1～8アルキル基、4) 1～3個のハロゲン原子で置換されたC 1～8アルキル基、5) 水素原子、6) フェニル基で置換されたC 1～8アルキル基、7) C 1～8アルコキシ基で置換され
- 10 たC 1～8アルキル基、または8)



- (基中、 $n$ は1～5を表わす。)を表わし、 $R^4$ および $R^5$ は、それぞれ独立して、1) 水素原子、または2) C 1～8アルキル基を表わし、または $R^4$ および $R^5$ は、結合している炭素原子と一緒になってC 3～7の飽和炭素環を表わし、 $R^6$ は、
- 15 1) 水酸基、2) C 1～8アルコキシ基、3)  $-NHOH$ 基、または4) フェニル基で置換されたC 1～8アルコキシ基を表わし、 $m$ は0または1～4の整数を表わす。)で示される化合物、その塩、またはその溶媒和物を有効成分として含有する掻痒治療剤。

2. 化合物が、{4-シアノ-4-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-1-イル}酢酸である請求項1
- 20 記載の掻痒治療剤。

3. 有効成分が{4-シアノ-4-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-1-イル}酢酸 1水和物で



ある請求項 2 記載の掻痒治療剤。

4. 掻痒が眼掻痒である請求項 1 記載の掻痒治療剤。
5. 液剤である請求項 1 記載の掻痒治療剤。
6. 外用剤である請求項 1 記載の掻痒治療剤。
- 5 7. 液剤が点眼剤である請求項 5 記載の掻痒治療剤。
8. 外用剤が軟膏である請求項 6 記載の掻痒治療剤。
9. 軟膏が眼軟膏である請求項 8 記載の掻痒治療剤。
10. 有効成分を 0.01～1% (w/v) 含有する点眼剤である請求項 7 記載の掻痒治療剤。
- 10 11. 請求項 1 記載の掻痒治療剤と、ステロイド性抗炎症薬、非ステロイド性抗炎症薬、抗アレルギー薬、抗ヒスタミン薬、緑内障用薬、抗生物質、抗菌薬、抗ウイルス薬、および抗真菌薬から選択される 1 種以上とを組み合わせる医薬品。
12. 哺乳動物に有効量の請求項 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、  
15 その塩、またはその溶媒和物を投与することを特徴とする掻痒の治療方法。
13. 掻痒治療剤を製造するための請求項 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、またはその溶媒和物の使用。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/010542

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/451, 9/06, 9/08, 45/00, A61P17/04, 27/02//C07D211/64

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/451, 9/06, 9/08, 45/00, A61P17/04, 27/02, C07D211/64

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02/14280 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 21 February, 2002 (21.02.02), Full text & AU 2001077738 A & EP 1308440 A1 & BR 2001013167 A & NO 2003000639 A & US 2004/044036 A1	1-11, 13
Y	JP 2003-89637 A (Nikken Chemicals Co., Ltd.), 28 March, 2003 (28.03.03), Full text; particularly, Par. Nos. [0046] to [0050] & WO 01/06000 A1 & EP 1410795 A1.	1-11, 13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 October, 2004 (26.10.04)

Date of mailing of the international search report

16 November, 2004 (16.11.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/010542

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2002-179572 A (Nikken Chemicals Co., Ltd.), 26 June, 2002 (26.06.02), Full text; particularly, Par. Nos. [0044] to [0048] (Family: none)	1-11,13
Y	JP 2001-520196 A (SmithKline Beecham Corp.), 30 October, 2001 (30.10.01), Full text & WO 99/20280 A1                      & ZA 9809450 A & CA 2306985 A                        & NO 20001847 A & BR 9814080 A                        & PL 341062 A & NZ 503551 A                        & CZ 20001376 A	1-11,13
Y	SCHMIDT, Bernhard M.W. et al., The phosphodiesterase 4 inhibitor roflumilast is effective in the treatment of allergic rhinitis, Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2001, Vol.108, No.4, pages 530 to 536; full text	1-11,13

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/010542

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 12  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claim 12 pertains to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/451, 9/06, 9/08, 45/00, A61P17/04, 27/02  
// C07D211/64

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/451, 9/06, 9/08, 45/00, A61P17/04, 27/02,  
C07D211/64

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 02/14280 A1 (小野薬品工業株式会社) 2002.02.21 全文参照。 & AU 2001077738 A & EP 1308440 A1 & BR 2001013167 A & NO 2003000639 A & US 2004/044036 A1	1-11, 13
Y	JP 2003-89637 A (日研化学株式会社) 2003.03.28 全文、特に段落【0046】～【0050】を参照。 & WO 01/06000 A1 & EP 1410795 A1	1-11, 13

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

26.10.2004

国際調査報告の発送日

16.11.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希

4P

9282

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2002-179572 A (日研化学株式会社) 2002. 06. 26 全文、特に段落【0044】～【0048】を参照。 (ファミリーなし)	1-11, 13
Y	JP 2001-520196 A (スミタニ・ビー・ケム・コーポレーション) 2001. 10. 30 全文 & WO 99/20280 A1 & ZA 9809450 A & CA 2306985 A & NO 20001847 A & BR 9814080 A & PL 341062 A & NZ 503551 A & CZ 20001376 A	1-11, 13
Y	SCHMIDT, Bernhard M. W. et al., The phosphodiesterase 4 inhibitor roflumilast is effective in the treatment of allergic rhinitis, Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2001, Vol.108, No.4, p.530-536 全文	1-11, 13

## 第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 12 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲12は、治療による人体の処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。